

明 細 書

結晶性カルバペネム中間体

発明の背景

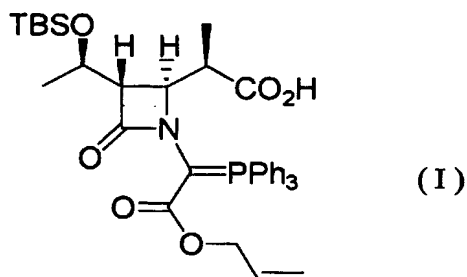
[0001] 発明の分野

本発明は、抗菌剤として有用な2-置換-1βメチルカルバペネム化合物の合成中間体の結晶に関する。

[0002] 背景技術

2-置換-1βメチルカルバペネム化合物は、抗菌剤として有用であることが知られている。様々な2-置換-1βメチルカルバペネム化合物の誘導において、下記の式(I)の化合物は、その重要な中間体である。

[化1]

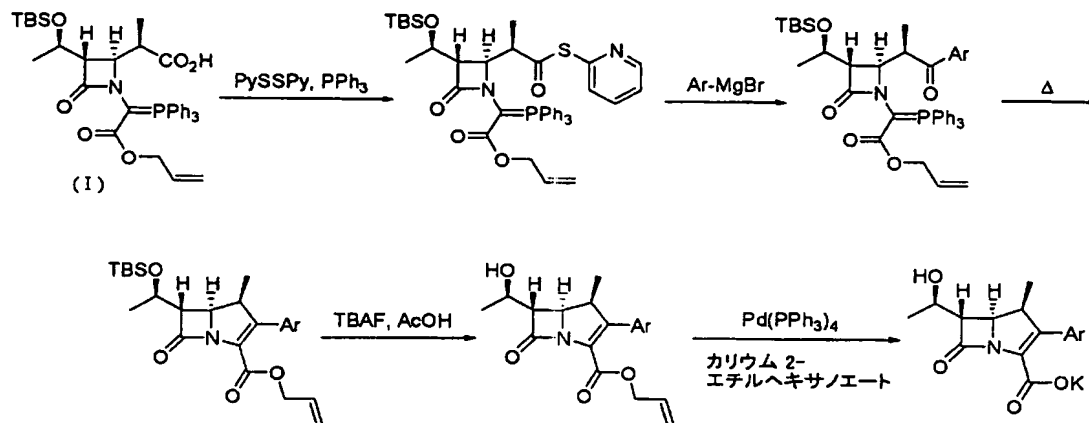


[式中、TBSは、t-ブチルジメチルシリル基を表し、Phはフェニル基を表す]。

[0003] 例えば、J. Med. Chem., 30, 871 (1987)には、式(I)の化合物から、2-アリール-1βメチルカルバペネムを合成することが記載されている(下記スキーム1参照)。ここには、得られた化合物は、黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌などに対してイミペネム(IPM)よりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことが報告されている。

[0004] [化2]

スキーム 1 :

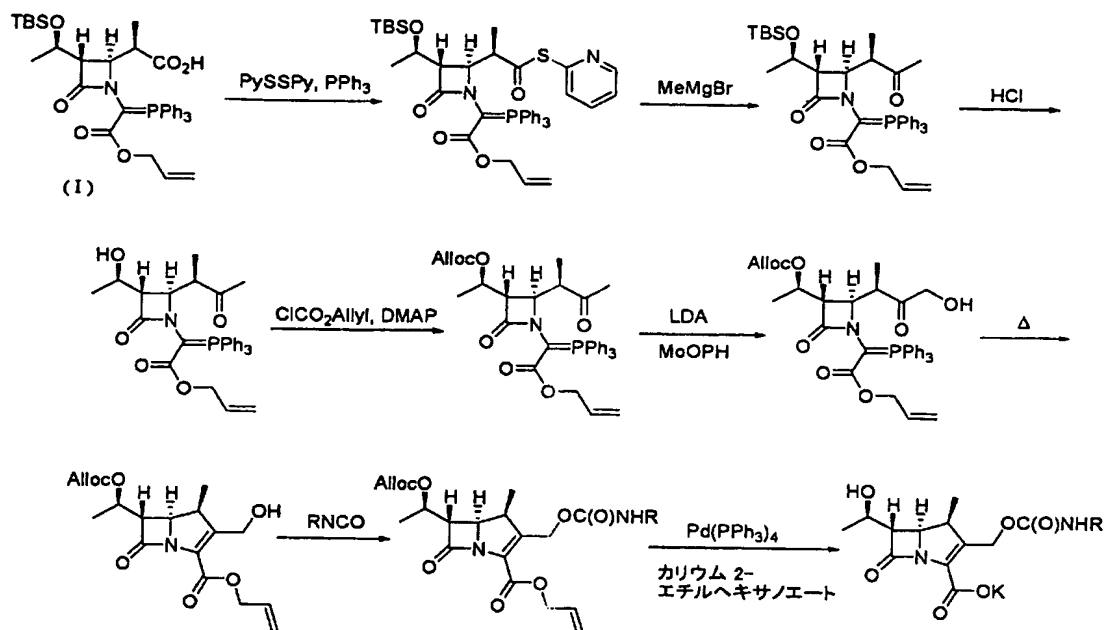


[上記スキーム中、TBSおよびPhは前記定義の通りであり、PySSPyは、2, 2'-ジピリジルジスルフィドを表し、Arはアリール基を表し、TBAFは、テトラブチルアンモニウムフルオライドを表し、Acはアセチル基を表す。またここで三角の記号は、加熱(例えば80〜150℃)することを意味する。]

[0005] J. Antibiotics, 41, 780 (1988)には、式(I)の化合物から、2-ウレイド-1βメチルカルバペネムを合成することが記載されている(下記スキーム2参照)。ここには、得られた化合物は、腸球菌、大腸菌、肺炎桿菌などに対してIPMよりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことが報告されている。

[0006] [化3]

スキーム 2 :

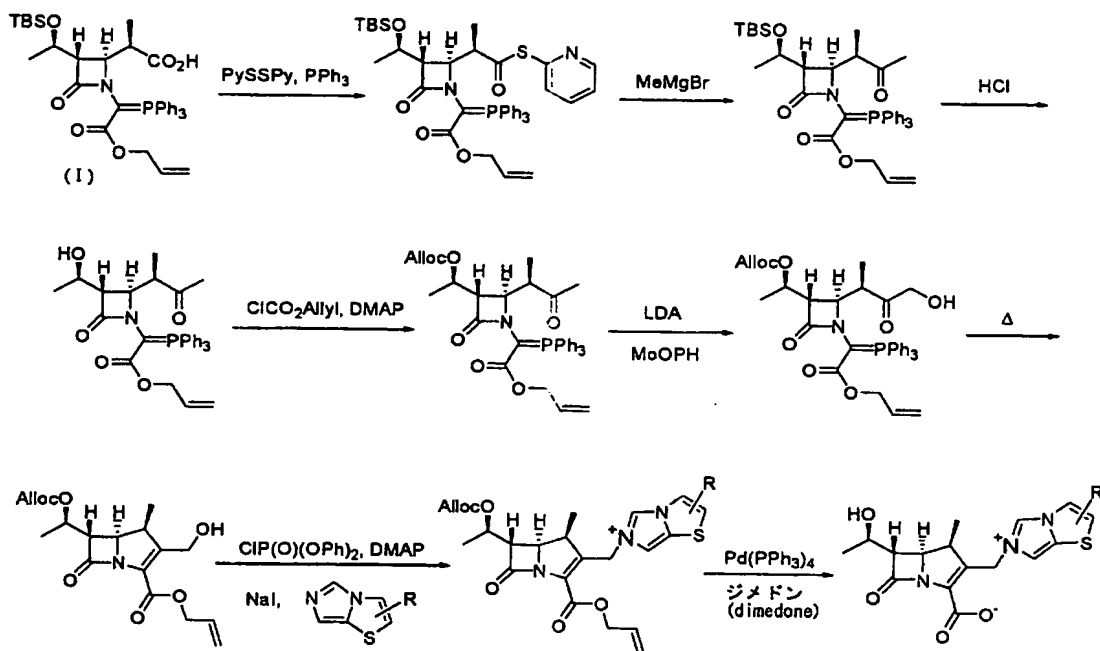


[上記スキーム中、TBS、Ph、PySSPyは前記定義の通りであり、DMAPは、4-N, N-ジメチルアミノピリジンを表し、LDAは、リチウムジイソプロピルアシドを表し、Rは、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、フェニル基等を表し、Meはメチル基を表し、Allocはアリルオキシカルボニル基を表す。またここで三角の記号は、加熱(例えば80〜150℃)することを意味する。]

[0007] また、本発明者らによるWO96/28455には、式(I)の化合物から、2-イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウムメチルー1βメチルカルバペネムを合成することが記載されている(下記スキーム3参照)。ここには、得られた化合物が、MRSAを含む黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌などに対してIPMよりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことが報告されている。

[0008] [化4]

スキーム 3 :

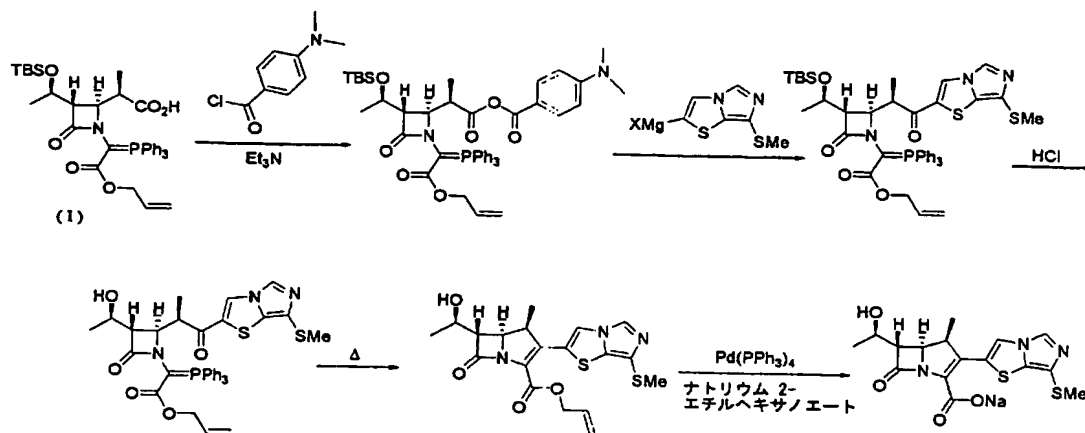


[上記スキーム中、TBS、Ph、PySSPy、DMAP、LDA、Me、Allocは前記定義の通りである。またここで三角の記号は、加熱(例えば80ー150℃)することを意味する。]

[0009] さらに、WO01/53305には、式(I)の化合物から、2-(7-メチルチオイミダゾ[5,1-b]チアゾリル)-1β-メチルカルバペネムを合成することが記載されている(下記スキーム4参照)。ここには、得られた化合物は、黄色ブドウ球菌、腸球菌、PRSPを含む肺炎球菌、アンピシリン耐性菌を含むインフルエンザ菌、モラクセラカタラーリス菌などに対してIPMよりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことが報告されている。

[0010] [化5]

スキーム 4 :



[上記スキーム中、TBS、Ph、Meは前記定義の通りであり、Etはエチル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。またここで三角の記号は、加熱(例えば80～150℃)することを意味する。]

[0011] このように式(I)の化合物の構造と合成法については、当業者に公知である。

しかしながら、例えば、J. Med. Chem., 30, 871 (1987)(特に同876頁右欄)にも記載されているように、式(I)の化合物(前記文献においては化合物16に相当)は「淡褐色の粘稠性オイル状」(light brown thick oil)であるものは得られているが、結晶体は得られていなかった。

目的とするカルバペネム系の抗菌剤化合物を工業的規模で製造する場合、このような粘稠性のオイル状の式(I)の化合物は取扱いが不便であった。また、最終目的物の収率向上のために、このオイル状化合物を精製する場合、精製のためには例えば大量のシリカゲルカラムによって処理する必要があり、コストの上昇を招いていた。

このように式(I)の化合物としては、従来、結晶体でないものは知られていたものの、本発明者らの知る限り、式(I)の化合物の結晶体はこれまで知られておらず、またそのような結晶体を得る試みもなされていない。

発明の概要

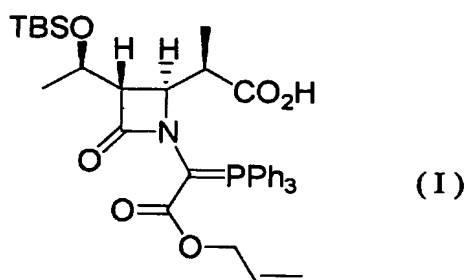
[0012] 本発明者らは今般、結晶体の存在が知られていなかった式(I)の化合物について、その結晶体を得ることに成功した。すなわち本発明者らは、特定の溶媒を使用して、

特定の結晶化操作を実施することにより、式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の結晶が得られることを見出した。本発明はかかる知見に基づくものである。

よって本発明は、抗菌剤として有用な2-置換-1 β メチルカルバペネム化合物の合成中間体である、式(I)の化合物の結晶体を提供することをその目的とする。

[0013] 本発明による結晶は、下記式(I)の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の結晶である：

[化6]



[式中、TBSは、t-ブチルジメチルシリル基を表し、Phはフェニル基を表す]。

[0014] 本発明による式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の結晶の製造方法は、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、ジエチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、および、それらのいずれか1種と結晶化用溶媒との混合物からなる群より選択される溶媒に、式(I)の化合物を溶解させ、得られる溶液から、結晶を析出させることを含んでなる。

また、本発明によれば、2-置換-1 β メチルカルバペネム系の抗菌剤化合物を製造するための合成中間体としての、前記結晶の使用が提供される。

[0015] 本発明の結晶を合成中間体として使用することにより、優れた抗菌活性を有するカルバペネム化合物を、より簡便に製造することができ、その収率を向上させることができる。また本発明によれば、式(I)の化合物を結晶体として提供できるため、工業的規模での製造において、それ自身の合成、単離、精製を容易かつ簡略化することができ、また結晶体自体の取扱い性にも優れている。さらに本発明によれば、カルバペネム化合物を製造する過程における式(I)の化合物以降の中間体の収率およびその純度を向上することができる。すなわち、本発明による結晶は、2-置換-1 β メチルカ

ルバペネム化合物を製造するための合成中間体として、安定性および純度の観点から望ましいものである。

発明の具体的説明

[0016] 本発明による結晶

本発明による結晶は、前記したように、式(I)の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の結晶である。本発明による結晶は、2-置換-1 β メチルカルバペネム化合物を製造するための合成中間体として有用である。

本発明において、結晶は、その内部構造が三次元的に構成原子や分子の規則正しい繰り返しで出来てなる固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体、または非晶質体とは区別される。一般的に、同じ化合物の結晶であっても、結晶化の条件によって複数の異なる内部構造および物理化学的性質を有する結晶(結晶多形)が生成することがある。本発明において、結晶は、これらの結晶多形のいずれであってもよく、2以上結晶多形の混合物であってもよい。

[0017] 本発明において、結晶には、式(I)の化合物の結晶、式(I)の化合物の塩の結晶、および式(I)の化合物の溶媒和物の結晶が包含されることは当然として、さらに式(I)の化合物の塩の溶媒和物の結晶も包含される。

[0018] 本発明において、式(I)の化合物の塩としては、公知の有機酸または無機酸を使用して誘導することができるものであれば特に制限はないが、式(I)の化合物を合成中間体とする最終生成物が抗菌剤として使用できるものであることから、該塩は、医薬上許容される塩であることが好ましい。ここで前記の医薬上許容される塩とは、医薬製剤としての用途に適したものであることをいい、生体に対して基本的に有害でないものである。このような医薬上許容される塩としては医薬上許容される無機酸または有機酸から誘導されるもの、すなわち無機酸塩または有機酸塩が挙げられる。好適な酸の例としては、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、臭化水素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、ジ-p-トルオイル酒石酸、スルファニル酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。

[0019] 式(I)の化合物は、ある種の溶媒を用いた溶液状態もしくは懸濁状態に置かれた場合、その溶媒分子とともに結晶を形成する場合がある。また、式(I)の化合物を、ある種の溶媒を蒸気とした系に置いた場合にも、同様に溶媒分子とともに結晶を形成する場合がある。本発明において、このような、式(I)の化合物と溶媒とが三次元的な秩序を持って結晶化したものを溶媒和物と呼ぶこととする。溶媒和物を形成する溶媒は水、アルコール類、エーテル類、エステル類などが挙げられる。このため、本発明においては、式(I)の化合物またはその塩の溶媒和物という場合、溶媒和物には、水和物も包括される意味で使用される。

溶媒和物を形成する溶媒の具体例としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、*n*-ブタノール、ジエチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルなどが挙げられる。

[0020] 本発明の好ましい態様によれば、本発明による結晶は、式(I)の化合物、またはその溶媒和物の結晶である。より好ましくは、該結晶は、水和物、アルコール和物、エステル系溶媒による溶媒和物の結晶である。さらに好ましくは、該結晶は、式(I)の化合物の酢酸アルキルエステル溶媒による溶媒和物である。ここで、酢酸アルキルエステルとは、C1〜6(好ましくはC1〜4)アルコールと酢酸とのエステルのことをいい、酢酸C1〜6アルキルエステルと表すこともできる。

本発明の一つの特に好ましい態様によれば、本発明による結晶は、式(I)の化合物の酢酸エチル溶媒和物の結晶、式(I)の化合物の酢酸ブチル溶媒和物の結晶、または、式(I)の化合物の酢酸エチルまたは酢酸ブチルとヘキサンの溶媒和物の結晶である。

[0021] 本発明においては、式(I)の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物が結晶形態であることは、偏光顕微鏡による観察、粉末X線結晶分析、または、単結晶X線回折測定を利用することによって確認することができる。さらに、結晶の特徴を予め測定しておいた各指標に基づくデータと比較することにより、その結晶のタイプを特定することもできる。よって、本発明の好ましい態様によれば、本発明による結晶は、このような測定手段を利用して結晶であることが確認できるものである。

[0022] 結晶I

本発明の第1の態様によれば、式(I)の化合物の酢酸エチル溶媒和物の結晶が提供される。式(I)の化合物の酢酸エチル溶媒和物の結晶(以下において「結晶I」ということがある)は、例えば、後述する例2に記載の方法により製造することができる。酢酸エチル溶媒和物の結晶は、後述する例2に記載されるような粉末X線回折パターンを示す。このような粉末X線回折パターンに認められる回折ピークの回折角から、この結晶を特徴づけることができる。

[0023] したがって、本発明の一つの好ましい態様によれば、本発明による結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記表I-aの回折角(2θ)に回折ピークを有する:

表I-a

回折角(2θ) [$^{\circ}$]

10.2 \pm 0.1

11.7 \pm 0.1

17.0 \pm 0.1

21.5 \pm 0.1

この結晶は、前記したように、酢酸エチル溶媒和物の結晶である。

ここでいう粉末X線回折パターンは、後述する例2に示される測定装置および測定条件にしたがって測定することにより求めることができる。

[0024] 本発明の一つのより好ましい態様によれば、この結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記表I-bの回折角(2θ)に回折ピークを有する:

表I-b

回折角(2θ) [$^{\circ}$]

10.2 \pm 0.1

11.7 \pm 0.1

11.9 \pm 0.1

17.0 \pm 0.1

21.5 \pm 0.1

[0025] 本発明において、回折角(2θ)の値は、さまざまな誤差要因により誤差を生じること

がある。例えば、試料粉体に起因する誤差要因として、試料粉体の粒度、含水量、密度、および結晶化度などが挙げられ、測定環境に起因する誤差要因として、温度、湿度、雰囲気、および測定者などが挙げられる。さらに、測定装置に起因する誤差要因として、X線管球の出力、計数器、各種スリット幅及び走査速度などが挙げられる。本明細書において、結晶を回折角 2θ を用いて規定する場合には、回折角 2θ の値は、上記においてピークがあるとして示された値およびそれに基づく範囲のみに限定されず、誤差の生じる範囲は、本発明の結晶における回折角 2θ 値として包含することができる。そのような誤差の生ずる範囲は、測定条件等から当業者であれば容易に予測可能である。これらのことは、後述する結晶IIおよび結晶IIIの場合についても同様である。

[0026] 本発明において、粉末X線回折パターンにおいて特定の回折角(2θ)に「回折ピークを有する」とは、例えば、次のような条件を満たす場合を言う。すなわち、特定の回折角において、絶対強度からバックグラウンド(非晶性散乱と非干渉性散乱の和)を差し引いた値を「シグナル強度」とする。特定の回折角におけるノイズの触れ幅の $1/2$ を「ノイズレベル」とする。「シグナル強度」と「ノイズレベル」との比が2以上の場合を、「回折ピークを有する」とすることができる。

[0027] また、この結晶(結晶I)は、下記のような結晶学的特性を有するものである：

結晶系 : 三斜晶系、

空間群 : P1、

格子定数: $a:14.582(5)$ 、 $b:15.117(7)$ 、 $c:25.663(6)$ 、 $\alpha:84.39(3)$ 、 $\beta:88.69(2)$ 、 $\gamma:89.23(4)$ 、 $V:5628(3)$ 。

なおここでいう結晶学的特性は、後述する例2に示される単結晶X線回折分析に関する測定装置および測定条件にしたがって測定することにより求めることができる。

[0028] したがって、本発明の別の一つの好ましい態様によれば、本発明による結晶(特に結晶I)は、単結晶X線回折分析において、上記格子定数に示されるような結晶学的特性を少なくとも有することを特徴とする。

[0029] 結晶II

本発明の第2の態様によれば、式(I)の化合物の酢酸ブチル溶媒和物の結晶が提

供される。式(I)の化合物の酢酸ブチル溶媒和物の結晶(以下において「結晶II」ということがある)は、例えば、後述する例3に記載の方法により製造することができる。酢酸ブチル溶媒和物の結晶は、後述する例3に記載されるような粉末X線回折パターンを示す。このような粉末X線回折パターンに認められる回折ピークの回折角から、この結晶を特徴づけることができる。

[0030] したがって、本発明の一つの好ましい態様によれば、本発明による結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記表II-aの回折角(2θ)に回折ピークを有する:

表II-a

回折角(2θ) [$^{\circ}$]

9.3 \pm 0.1

12.5 \pm 0.2

13.7 \pm 0.2

15.7 \pm 0.2

この結晶は、前記したように、酢酸ブチル溶媒和物の結晶である。

ここでいう粉末X線回折パターンは、後述する例3に示される測定装置および測定条件にしたがって測定することにより求めることができる。

[0031] 本発明の一つのより好ましい態様によれば、この結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記表II-bの回折角(2θ)に回折ピークを有する:

表II-b

回折角(2θ) [$^{\circ}$]

8.0 \pm 0.1

9.3 \pm 0.1

9.8 \pm 0.2

12.5 \pm 0.2

13.7 \pm 0.2

15.7 \pm 0.2

[0032] また、この結晶(結晶II)は、下記のような結晶学的特性を有するものである:

結晶系 : 斜方晶系、

空間群 : $P2_1 2_1 2_1$ 、

格子定数: $a=16.223(7) \text{ \AA}$ 、 $b=18.01(1) \text{ \AA}$ 、 $c=15.045(7) \text{ \AA}$ 、 $\alpha=90^\circ$ 、 $\beta=90^\circ$ 、 $\gamma=90^\circ$ 、 $V=4395(3)$ 。

なおここでいう結晶学的特性は、後述する例3に示される単結晶X線回折分析に関する測定装置および測定条件にしたがって測定することにより求めることができる。

[0033] したがって、本発明の別の一つの好ましい態様によれば、本発明によるの結晶(特に結晶II)は、単結晶X線回折分析において、上記格子定数に示されるような結晶学的特性を少なくとも有することを特徴とする。

[0034] 結晶III

本発明の第3の態様によれば、酢酸ブチルを使用して式(I)の化合物の結晶化を行うことにより得られる、前記結晶IIとは異なる結晶が提供される(以下において「結晶III」ということがある)。この結晶は、例えば、後述する例4に記載の方法により製造することができる。結晶IIIは、後述する例4に記載されるような粉末X線回折パターンを示す。このような粉末X線回折パターンに認められる回折ピークの回折角から、この結晶を特徴づけることができる。

[0035] したがって、本発明の一つの好ましい態様によれば、本発明によるの結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記表III-aの回折角(2θ)に回折ピークを有する:

表III-a

回折角(2θ) [$^\circ$]

5.7 \pm 0.1

11.2 \pm 0.2

13.9 \pm 0.2

14.5 \pm 0.2

ここでいう粉末X線回折パターンは、後述する例4に示される測定装置および測定条件にしたがって測定することにより求めることができる。

[0036] 本発明の一つのより好ましい態様によれば、この結晶は、粉末X線回折パターンに

において、少なくとも下記表III-bの回折角(2θ)に回折ピークを有する:

表III-b

回折角(2θ) [°]

5.7 ± 0.1

8.4 ± 0.1

10.3 ± 0.1

11.2 ± 0.2

13.9 ± 0.2

14.5 ± 0.2

[0037] 化合物の結晶の製造

式(I)の化合物は、例えば、J. Med. Chem., 30, 871 (1987)、J. Antibiotics, 41, 780 (1988)、WO96/28455、またはWO01/53305などのような公知の文献にしたがって製造することができる。具体例を挙げると、後述する実施例の例1にしたがって、式(I)の化合物は製造することができる。また、式(I)の化合物の塩は、当業者であれば、式(I)の化合物に慣用の手段を適用することにより得ることができる。

[0038] 本発明によれば、式(I)の化合物の結晶は、前記のようにして得られた式(I)の化合物と組み合わせて使用する有機溶媒を適宜選択することによって、溶媒の蒸気平衡を利用する蒸気拡散法や、溶媒の蒸発に伴う溶液の濃縮や飽和溶解度を利用する方法などの結晶化法を利用して得ることができる。式(I)の化合物の塩、その溶媒和物、および塩の溶媒和物についても同様にして結晶を得ることができる。

[0039] 本発明によれば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、ジエチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、および、それらのいずれか1種と結晶化用溶媒との混合物からなる群より選択される溶媒に、式(I)の化合物を溶解させ、得られる溶液から、結晶を析出させることを含んでなる、本発明による式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の結晶の製造方法が提供される。

[0040] ここで結晶化用溶媒とは、本発明による結晶の析出を促進するか、またはその溶解度を下げることができる溶媒であれば、特に制限はないが、例えば、n-ペンタン、n-

ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルが挙げられる。好ましくは、*n*-ヘキサンである。

[0041] 本発明の好ましい態様によれば、式(I)の化合物を溶解する溶媒として、酢酸エチル、酢酸ブチル、および、それらのいずれか1種と結晶化用溶媒との混合物からなる群より選択されるものを使用する。

[0042] 本発明の好ましい態様によれば、本発明による式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の結晶の製造方法は、前記溶液と、別途用意した結晶化用溶媒とを、蒸気拡散法による操作に付して、結晶を析出させることを含んでなる。ここで、蒸気拡散法による操作は、前記溶液と、別途用意した結晶化用溶媒とを、体積比が1:1〜1:20、好ましくは1:2〜1:10となるような量比で密閉可能な容器内に別々に置いて放置することを含んでなる。また放置後に得られる結晶について必要に応じて、濾過、乾燥操作を施すことができる。

[0043] 本発明の一つの好ましい態様によれば、本発明による結晶は、式(I)の化合物を酢酸エチルに溶解させた溶液から、結晶を析出させることにより得ることができるものである。

本発明の一つのより好ましい態様によれば、式(I)の化合物を溶解させる溶媒として、酢酸エチルを使用した場合、得られる結晶は、式(I)の化合物の酢酸エチル溶媒和物の結晶である。

[0044] 本発明の別の一つの好ましい態様によれば、本発明による結晶は、式(I)の化合物を酢酸ブチルまたは酢酸ブチルと結晶化用溶媒との混合物に溶解させた溶液から、結晶を析出させることにより得ることができるものである。

本発明の別の一つのより好ましい態様によれば、式(I)の化合物を溶解させる溶媒として、酢酸ブチルまたは酢酸ブチルと*n*-ヘキサンとの混合溶媒を使用した場合、得られる結晶は、式(I)の化合物の酢酸ブチル溶媒和物の結晶である。

[0045] 本発明のより好ましい態様によれば、前記結晶の製造方法において、前記溶媒に溶解させる式(I)の化合物として、非晶体である式(I)の化合物を、酢酸エチルまたは酢酸ブチルに溶解させ、さらに*n*-ヘキサンを加えて冷却し、得られる固形分を減圧乾燥することにより得られるものを使用する。ここで、非晶体である式(I)の化合物とは、

例えば、後述する例1により得られる化合物である。

[0046] 化合物の用途

本発明による式(I)の化合物は、抗菌剤として有用な2-置換-1 β メチルカルバペネム系化合物、例えば、2-アリール-1 β メチルカルバペネム、2-ウレイド-1 β メチルカルバペネム、2-イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウムメチル-1 β メチルカルバペネム、および、2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾリル)-1 β メチルカルバペネムの合成中間体として有用である。

[0047] 本発明による式(I)の化合物を用いて得られる2-アリール-1 β メチルカルバペネムが、黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌などに対してイミペネム(IPM)よりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことは、前記したように、J. Med. Chem., 30, 871 (1987)に開示されている通りである。また、2-ウレイド-1 β メチルカルバペネムが、腸球菌、大腸菌、肺炎桿菌などに対してIPMよりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことは、J. Antibiotics, 41, 780 (1988)に開示されている通りである。2-イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウムメチル-1 β メチルカルバペネムが、MRSAを含む黄色ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌などに対してIPMよりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことは、WO96/28455に開示されている通りである。さらに、2-(7-メチルチオイミダゾ[5, 1-b]チアゾリル)-1 β メチルカルバペネムが、黄色ブドウ球菌、腸球菌、PRSPを含む肺炎球菌、アンピシリン耐性菌を含むインフルエンザ菌、モラクセラカタラーリス菌などに対してIPMよりも強い抗菌力を示すこと、および、腎DHP-1に対する安定性がIPMより高いことは、WO01/53305に開示されている通りである。そして、これらの得られた化合物を、ヒトを含む動物の各種病原性細菌に起因する感染症の治療剤として使用すること、および、この化合物を用いた医薬組成物の製造については、これら文献を参照することにより、当業者に明かであろう。

[0048] また本発明による結晶を合成中間体として使用する抗菌性のカルバペネム化合物の製造プロセスは、例えば、前記した文献、J. Med. Chem., 30, 871 (1987)、J. Antibiotics, 41, 780 (1988)、WO96/28455、またはWO01/53305から明らかで

あり、具体的には、前記スキーム1〜4から明らかである。

実施例

[0049] 以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

[0050] 例1: 式(I)の化合物の合成

(3S, 4S)-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-2-アゼチジノンは、市販されているもの(例えば、鐘淵化学工業株式会社、日本曹達株式会社、または高砂香料工業株式会社より入手可能)を用いた。

(3S, 4S)-3-[(1R)-1-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-4-[(1R)-1-カルボキシエチル]-2-アゼチジノン 90.4g (0.30mol)の乾燥N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)450mL溶液に、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド49.74g (0.33mol)とイミダゾール22.47g (0.33mol)を続けて加えた後、アルゴン雰囲気下で、50℃にて4時間攪拌した。次に、得られた溶液を浴温30℃にて減圧溜去した。得られた残渣を石油エーテル1.5Lに溶解し、水0.4Lで洗浄した後、水相から石油エーテル0.4Lで抽出し、これを有機相を合わせた。前記有機相を、冷1N塩酸0.33L、冷5%重曹水0.5L×2、飽和食塩水0.4Lで続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その後、濾過し、溶媒を減圧溜去することにより、*t*-ブチルジメチルシリル(TBS)エステル体117.6gの固体を得た(収率94.3%)。

[0051] 得られたTBSエステル体のうち102.9g (0.25mol)を、乾燥トルエン1.25Lに溶解した液に、グリオキシル酸アリルー水和物42.9g (0.325mol)を加えて、Dean-Stark装置を用い、発生する水を除きながら、加熱還流を10時間行った。その後、溶媒を減圧溜去した。得られた粘稠体を乾燥テトラヒドロフラン0.8Lに溶解した液を、-40℃に冷却した後、2, 6-ルチジン48.2g (0.45mol)と塩化チオニル53.5g (0.45mol)を内温-25℃以下として連続して滴下した。その後、-20℃にて1.5時間攪拌した後、不溶分を濾去した。濾液の溶媒を減圧溜去した後、そこに乾燥酢酸エチル1Lを加えて、生じた不溶分を濾去し、濾液の溶媒を減圧溜去した。得られた褐色オイルをDMF 0.35Lに溶解した液に、トリフェニルフォスフィン118g (0.45mol)

)を加えて、室温で一晩攪拌した。得られた溶媒を減圧溜去した後、酢酸エチル1.5 Lを加えて溶解し、0.25Mリン酸バッファー(pH6.9)1L×2、飽和食塩水1Lにより順番に洗浄した。次に、得られた溶液を、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液の溶媒を減圧溜去することによって、褐色オイル状物質を得た。このオイル状物質を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60(球状)(関東化学株式会社製)1.5kg、クロロホルム:酢酸エチル=5:1)を用いて精製することによって、式(I)の化合物99.3g(収率71.7%)を微黄色粘稠体(非晶体)として得た。

[0052] 例2: 結晶I

2-a) 式(I)の化合物の結晶化

上記で得られた微黄色粘稠体の一部を、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300(和光純薬株式会社製)、n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)を用いて精製し、溶媒を溜去した。得られた粗精製物を少量の酢酸エチルに溶解して、n-ヘキサンを加えることによって、式(I)の化合物の粗結晶を得た。

得られた式(I)の化合物の粗結晶1.367kgに酢酸エチル2.9Lを加え、攪拌下、40℃に加温することにより溶解した。その後、n-ヘキサン3.9Lを徐々に加え、結晶が生じてきたら氷水浴につけて、ゆっくりと攪拌しながら一晩熟成した。ガラスフィルターを用いて濾取し、濾物をn-ヘキサン1Lにより洗浄し、この洗浄を3回行った。次に、棚温30℃にて一晩減圧乾燥することによって、式(I)の化合物の無色結晶1.232 kgを得た。

[0053] NMR(CDCl_3) δ : -0.14(3H, s), -0.07(3H, s), 0.81(9H, s), 0.98(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.14(3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.26-2.36(1H, m), 2.60-2.69(2H, m), 3.12-3.20(1H, m), 4.15-4.29(2H, m), 4.60-4.76(2H, m), 5.10-5.24(1H, m), 7.50-7.57(6H, m), 7.61-7.68(3H, m), 7.71-7.79(6H, m)

MS(SIMS): $m/z=660(\text{M}^++1)$

[0054] 2-b) 蒸気拡散法による結晶の調製

例2-a)に従って合成した式(I)の化合物の結晶2.5gを、20mLビーカーに入れ、ここに酢酸エチル15mLを加えて溶解した。n-ヘキサン50mLが入った300mLビー

カー内に、粗結晶の酢酸エチル溶液が入っている20mLビーカーを開放状態のまま置き、300mLビーカーの口にアルミホイルを被せて、室温(約25℃)にて4日間放置した。得られた固形分を、濾取して、乾燥することによって、無色の板状晶(結晶I)を得た。

なおこの結晶は、式(I)の化合物の酢酸エチル溶媒和物であると考えられた。

[0055] 2-c) 粉末X線回折測定

上記2-b)において得られた結晶(結晶I)について、下記の装置および測定条件に従って、粉末X線回折測定を行った。

・装置: RINT2100(理学電機株式会社製)

・測定条件: X線: $\text{CuK}\alpha_1$ 、管電圧: 40kV、管電流: 40mA、スキャンステップ: 0.02°、スキャンスピード: 4° / min、走査軸: $2\theta / \theta$ 、走査範囲: $2\theta = 3 \sim 40^\circ$

[0056] 結果は下記の通りであった。

前記結晶は、下記回折角(2θ)に特徴的な回折ピークを示した。

回折角(2θ) [°]

10.2 ± 0.1

11.7 ± 0.1

11.9 ± 0.1

17.0 ± 0.1

21.5 ± 0.1

[0057] 2-d) 単結晶X線回折測定

上記2-b)において得られた結晶(結晶I)について、下記の装置および測定条件に従って、単結晶X線回折測定を行った。

・装置: RIGAKU AFC-7R(理学電機株式会社製)

・測定条件: X線: $\text{CuK}\alpha$ 、管電圧: 50kV、管電流: 90mA、測定温度: -180℃

[0058] 測定の結果、結晶は下記のような結晶学的特性を示した。

結晶系: 三斜晶系

空間群: P1

格子定数: a: 14.582(5)、b: 15.117(7)、c: 25.663(6)、 α : 84.39(3)、

β : 88.69(2)、 γ : 89.23(4)、 V : 5628(3)

[0059] 例3: 結晶II

3-a) 蒸気拡散法による結晶の調製

例2-a)に従って合成した式(I)の化合物の結晶1.66gを、50mLビーカーに入れ、ここに酢酸ブチル10mLを加えて溶解した後、さらにn-ヘキサン0.2mLを加えた。n-ヘキサン100mLが入った500mLビーカー内に、酢酸ブチルとn-ヘキサンとにより粗結晶を溶解させた混合溶液が入った50mLビーカーを開放状態のまま置き、500mLビーカーの口にアルミホイルを被せて、室温(約25℃)にて1日間放置した。得られた固形分を、濾取して、乾燥することによって、無色のプリズム晶(結晶II)を得た。

なおこの結晶は、式(I)の化合物の酢酸ブチル溶媒和物であると考えられた。

[0060] 3-b) 粉末X線回折測定

上記3-a)において得られた結晶(結晶II)について、下記の装置および測定条件に従って、粉末X線回折測定を行った。

・装置: RINT2100(理学電機株式会社製)

・測定条件: X線: $\text{CuK}\alpha_1$ 、管電圧: 40kV、管電流: 20mA、スキャンステップ: 0.02° 、スキャンスピード: $4^\circ/\text{min}$ 、走査軸: $2\theta/\theta$ 、走査範囲: $2\theta = 3-40^\circ$

[0061] 結果は下記の通りであった。

前記結晶は、下記回折角(2θ)に特徴的な回折ピークを示した。

回折角(2θ) [$^\circ$]

8.0 \pm 0.1

9.3 \pm 0.1

9.8 \pm 0.2

12.5 \pm 0.2

13.7 \pm 0.2

15.7 \pm 0.2

[0062] 3-c) 単結晶X線回折測定

上記3-a)において得られた結晶(結晶II)について、下記の装置および測定条件

に従って、単結晶X線回折測定を行った。

・装置: RIGAKU AFC-7R(理学電機株式会社製)

・測定条件: X線: CuK α 、管電圧: 50kV、管電流: 85mA、測定温度: -160℃

[0063] 測定の結果、結晶は下記のような結晶学的特性を示した。

結晶系: 斜方晶系

空間群: P2₁2₁2₁

格子定数: a: 16.223(7)、b: 18.01(1)、c: 15.045(7)、 α : 90、 β : 90、 γ : 90、V: 4395(3)

[0064] 例4: 結晶III

4-a) 結晶の調製(1)

例1に従って合成した式(I)の化合物の粗結晶1.22gに、酢酸ブチル3.8mLを加えて、60℃に加温して溶解した後、さらにn-ヘキサン1.6mLを加えた。得られた溶液を室温にて1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取して、酢酸ブチルとn-ヘキサンと(2:1)の混合溶液を用いて洗浄した。次に、濾物を7時間、減圧乾燥して、無色結晶630mg(結晶III)を得た。

[0065] 4-b) 結晶の調製(2)

例1に従って合成した式(I)の化合物の粗結晶1.21gに、酢酸ブチル2.4mLを加えて、60℃に加温して溶解した後、1.5時間室温にて放置した。得られた溶液を、さらに水浴にて1時間冷却した後、析出した結晶を濾取して、酢酸ブチルとn-ヘキサンと(2:1)の混合溶液を用いて洗浄した。次に、濾物を4時間、減圧乾燥して、無色結晶739mg(結晶III)を得た。

[0066] 4-c) 粉末X線回折測定

上記4-a)において得られた結晶(結晶III)について、下記の装置および測定条件に従って、粉末X線回折測定を行った。

・装置: RINT2100(理学電機株式会社製)

・測定条件: X線: CuK α ₁、管電圧: 40kV、管電流: 20mA、スキャンステップ: 0.02°、スキャンスピード: 4°/min、走査軸: 2 θ / θ 、走査範囲: 2 θ = 3~40°

[0067] 結果は下記の通りであった。

前記結晶は、下記回折角(2 θ)に特徴的な回折ピークを示した。

回折角(2 θ) [°]

5.7 \pm 0.1

8.4 \pm 0.1

10.3 \pm 0.1

11.2 \pm 0.2

13.9 \pm 0.2

14.5 \pm 0.2

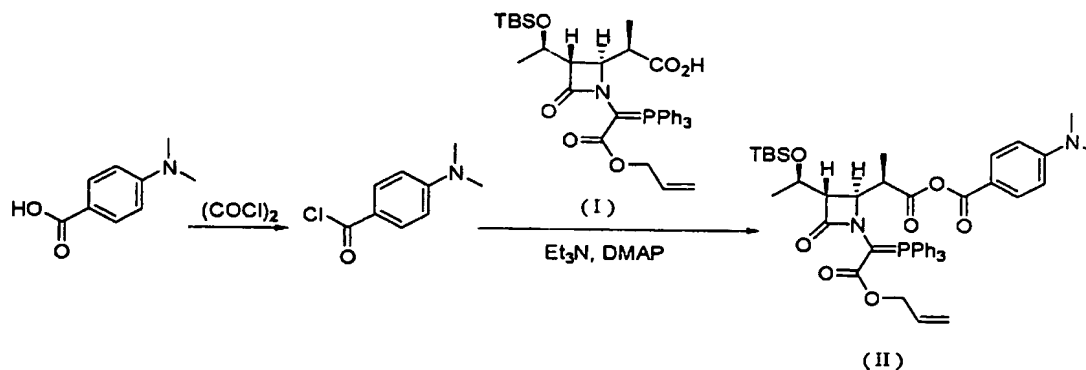
[0068] 評価試験

式(I)の化合物を合成中間体として使用して、最終生成物であるカルバペネム化合物を製造する例として、WO01/53305に記載の前記スキーム4を実際に検討した。この内、特にスキーム4の第1工程、すなわち、式(I)の化合物を用いてスキーム4の第2段階目の化合物(式(II)の化合物)を製造する工程(下記スキーム5)に着目し、下記のような試験を行った。

試験では、式(I)の化合物の結晶体と、非晶体とを出発物質として用いて、スキーム5にしたがって、式(II)の化合物を製造した。なおここで式(I)の化合物の結晶体は、上記の例2にしたがって得られたもの(結晶I)を使用し、また、式(I)の化合物の非晶体は、例1により得られたものを使用した。

[0069] [化7]

スキーム5：



[上記スキーム中、TBS、Ph、DMAPは前記定義の通りである。]

[0070] 試験1: 式(I)の化合物の非晶体を使用した場合(比較例)

N, N-ジメチルアミノ安息香酸371.7gに乾燥塩化メチレン3.0Lを加えた懸濁液に、塩化オキザリル375gを加えた。得られた溶液の入った容器を、オイルバスに漬け内温が40℃前後となるようにコントロールしながら3時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、減圧乾燥することによって、N, N-ジメチルアミノ安息香酸クロライド粗精製物を得た。

この粗精製物を乾燥塩化メチレン3.1Lにより溶解した液に、式(I)の化合物(非晶体)1.338kgを乾燥塩化メチレン3.1Lにより溶解した液を加えた。次いでこの溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン12.5gとトリエチルアミン526gとを加えて、室温にて1.5時間攪拌した。得られた溶液を、塩化メチレン10.8Lで希釈した後、25%食塩水5.4L、1N塩酸2.7Lと25%食塩水2.7Lとの混合液、1N塩酸0.4Lと25%食塩水5.4Lとの混合液、および、1N水酸化ナトリウム水溶液0.21Lと25%食塩水5.4Lとの混合液を、順次用いて洗浄した。その後ここに、無水硫酸マグネシウム510gを加え乾燥した後、濾過した。濾液の溶媒を減圧溜去することによって、目的の混合酸無水物(式(II)の化合物)1.729kgを得た(収率78.0%、純度74.5%)。

[0071] 試験2: 式(I)の化合物の結晶体を使用した場合(本発明)

N, N-ジメチルアミノ安息香酸358gに乾燥塩化メチレン3.6Lを加えた懸濁液に、塩化オキザリル371gを加えた。得られた溶液の入った容器を、オイルバスに漬け内温が40℃前後となるようにコントロールしながら2.5時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、減圧乾燥することによって、N, N-ジメチルアミノ安息香酸クロライド粗精製物を得た。

この粗精製物を乾燥塩化メチレン3.3Lにより溶解した液に、式(I)の化合物(結晶体)1.222kgを乾燥塩化メチレン2.4Lにより溶解した液を加えた。次いでこの溶液に、4-N, N-ジメチルアミノピリジン12gとトリエチルアミン461gを加えて、室温にて0.5時間攪拌した。得られた溶液を、塩化メチレン10.4Lで希釈した後、25%食塩水5.2L、1N塩酸7.1Lと25%食塩水2.6Lとの混合液、および、1N水酸化ナトリウム水溶液0.65Lと25%食塩水5.2Lとの混合液を順次用いて洗浄した。その後ここに、無水硫酸マグネシウム382gを加え乾燥した後、濾過した。濾液の溶媒を減圧

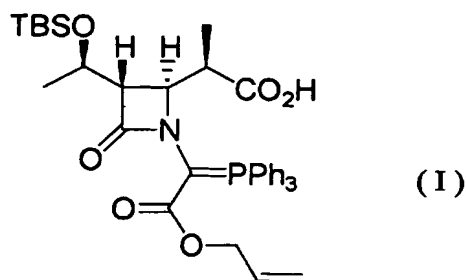
溜去することによって、目的の混合酸無水物(式(II)の化合物)1.545kgを得た(収率93.0%、純度90.0%)。

[0072] 試験1および試験2の結果を比較すると、式(I)の結晶体を用いた場合の方が、非結晶体を用いた場合に比べて、式(II)の化合物の収率および純度が明らかに向上していた。

請求の範囲

- [1] 下記式(I)の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物の結晶:

[化1]



[式中、TBSは、t-ブチルジメチルシリル基を表し、Phはフェニル基を表す]。

- [2] 式(I)の化合物の溶媒和物の結晶である、請求項1に記載の結晶。
- [3] 式(I)の化合物の酢酸エチル溶媒和物の結晶である、請求項1に記載の結晶。
- [4] 粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項1に記載の結晶:

回折角(2θ) [°]

10.2 ± 0.1

11.7 ± 0.1

17.0 ± 0.1

21.5 ± 0.1

- [5] 粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項4に記載の結晶:

回折角(2θ) [°]

10.2 ± 0.1

11.7 ± 0.1

11.9 ± 0.1

17.0 ± 0.1

21.5 ± 0.1

- [6] 式(I)の化合物を酢酸エチルに溶解させた溶液から、結晶を析出させることにより得

ることができるものである、請求項1に記載の結晶。

[7] 式(I)の化合物の酢酸ブチル溶媒和物の結晶である、請求項1に記載の結晶。

[8] 粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項1に記載の結晶:

回折角(2θ) [°]

9.3 ± 0.1

12.5 ± 0.2

13.7 ± 0.2

15.7 ± 0.2

[9] 粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項8に記載の結晶:

回折角(2θ) [°]

8.0 ± 0.1

9.3 ± 0.1

9.8 ± 0.2

12.5 ± 0.2

13.7 ± 0.2

15.7 ± 0.2

[10] 粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項1に記載の結晶:

回折角(2θ) [°]

5.7 ± 0.1

11.2 ± 0.2

13.9 ± 0.2

14.5 ± 0.2

[11] 粉末X線回折パターンにおいて、少なくとも下記回折角(2θ)に回折ピークを有する、請求項10に記載の結晶:

回折角(2θ) [°]

5.7 ± 0.1

8.4 ± 0.1

10.3 ± 0.1

11.2 ± 0.2

13.9 ± 0.2

14.5 ± 0.2

- [12] 式(I)の化合物を酢酸ブチルまたは酢酸ブチルと結晶化用溶媒との混合物に溶解させた溶液から、結晶を析出させることにより得ることができるものである、請求項1に記載の結晶。
- [13] 結晶化用溶媒が、n-ヘキサンである、請求項12に記載の結晶。
- [14] 水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、ジエチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、および、それらのいずれか1種と結晶化用溶媒との混合物からなる群より選択される溶媒に、式(I)の化合物を溶解させ、得られる溶液から、結晶を析出させることにより得ることができる、請求項1に記載の結晶。
- [15] 請求項1に記載の結晶の製造方法であって、
水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、ジエチルエーテル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、および、それらのいずれか1種と結晶化用溶媒との混合物からなる群より選択される溶媒に、式(I)の化合物を溶解させ、得られる溶液から、結晶を析出させることを含んでなる、方法。
- [16] 前記溶液と、別途用意した結晶化用溶媒とを、蒸気拡散法による操作に付して、結晶を析出させる、請求項15に記載の方法。
- [17] 蒸気拡散法による操作が、前記溶液と、別途用意した結晶化用溶媒とを、体積比が1:1〜1:20となるような量比で密閉可能な容器内に別々に置いて放置することを含んでなる、請求項16に記載の方法。
- [18] 式(I)の化合物を溶解する溶媒として、酢酸エチル、酢酸ブチル、および、それらのいずれか1種と結晶化用溶媒との混合物からなる群より選択されるものを使用する、

請求項15～17のいずれか一項に記載の方法。

- [19] 結晶化用溶媒が、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン、石油エーテル、ジイソプロピルエーテル、および、ジエチルエーテルからなる群より選択されるものである、請求項15～18のいずれか一項に記載の方法。
- [20] 結晶化用溶媒が、*n*-ヘキサンである、請求項19に記載の方法。
- [21] 前記溶媒に溶解させる式(I)の化合物として、非晶体である式(I)の化合物を、酢酸エチルまたは酢酸ブチルに溶解させ、さらに*n*-ヘキサンを加えて冷却し、得られる固形分を減圧乾燥することより得られるものを使用する、請求項15～20のいずれか一項に記載の方法。
- [22] 2-置換-1 β メチルカルバペネム系の抗菌剤化合物を製造するための合成中間体としての、請求項1に記載の結晶の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/008625

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07F19/00, 9/568

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07F19/00, 9/568

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/32760 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 30 July, 1998 (30.07.98), & EP 1022279 A1	1-22
A	WO 01/55155 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 02 August, 2001 (02.08.01), & EP 1251134 A1	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one of more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 September, 2004 (24.09.04)

Date of mailing of the international search report
19 October, 2004 (19.10.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07F19/00, 9/568

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07F19/00, 9/568

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/32760 A1 (明治製菓株式会社) 1998. 07. 30 & EP 1022279 A1	1-22
A	WO 01/55155 A1 (明治製菓株式会社) 2001. 08. 02 & EP 1251134 A1	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの。

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 09. 2004

国際調査報告の発送日

19.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443